XP-002160008

AN - 1986-289281 [07] A - [001] 014 03- 252 253 368 393 427 446 512 525 575 581 592 593 609 633 645 724 AP - JP19850054653 19850320; JP19850054653 19850320; [Based on J61213201] CPY - FUJI-N DC - A96 B07 D13 DR - 1852-U FS - CPI IC - A61K47/38; C08B15/08 KS - 0229 1982 2329 2488 2541 2557 2646 2649 2651 2682 2766 2840 MC - A03-A04A1 A11-A04 A12-S09 A12-V01 A12-W09 B04-C02A1 B12-M11D D03-H01 M1 - [01] M423 M720 M903 M910 N104 N513 Q220 R032 V0 V711 M6 - [02] M903 Q220 R032 R112 R501 PA - (FUJI-N) FUJI POWDER KK PN - JP61213201 A 19860922 DW198644 008pp - JP7002761B B2 19950118 DW199507 C08B15/08 007pp PR - JP19850054653 19850320 XA - C1986-125405 XIC - A61K-047/38 ; C08B-015/08 AB - J61213201 Fine crystalline cellulose powder is placed in a granulator appts. provided with air-passing rotary blades having an air-passing mechanism, from the upper side above the blades. Air is fed into appts. from the lower side below the blades, and the rotary blades are rotated at speed of 1.5-15 m/sec. A binder is fed into the appts. so as to keep swollen percentage of cellulose granules formed at 40-65%. The granulation is carried out under a rotary fluidised system; and the granules formed are dried to obtain fine crystalline spherical cellulose granules having an apparent density of 0.65 g/ml or more and an aspect ratio of 0.8 or more. The grain size distribution is narrow and the spherical shape is uniform. - USE/ADVANTAGE - The granules have good granular characteristics for medicines and goods. (8pp Dwg.No.0/7) IW - FINE CRYSTAL SPHERE CELLULOSE GRANULE PREPARATION GRANULE APPARATUS **ROTATING FAN** IKW - FINE CRYSTAL SPHERE CELLULOSE GRANULE PREPARATION GRANULE APPARATUS **ROTATING FAN** NC - 001 OPD - 1985-03-20 ORD - 1986-09-22 PAW - (FUJI-N) FUJI POWDER KK

TI - Fine crystalline spherical cellulose granules - prepd. using

granulating appts. with rotary fan

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭61-213201

@Int_Cl.4

識別記号

庁内整理番号

❸公開 昭和61年(1986)9月22日

C 08 B 15/08 A 61 K 47/00 7133-4C 6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全8頁)

②特 願 昭60-54653

②出 願 昭60(1985)3月20日

砂発 明 者 伊 藤 〇 本 # # 8 義 弘

狭山市柏原3405-187

⑩発明者 増田

義 典信 治

焼津市中根新田1106番地

⑩発明者 守屋 信

枚方市香里ケ丘8の19の2

⑪出 願 人 不二パウダル株式会社

大阪市城東区中央2丁目2番30号

邳代 理 人 弁理士 向 寛二

明 細 書

1. 発明の名称

微結晶セルロース球形顆粒及びその製造法

- 2. 特許請求の範囲
 - 1. 見かけ密度 0.65 9/ml以上、真球度 0.8以上の顆粒特性を有する微結晶セルロースの球形顆粒

 - 3. 造粒装置が、上方の流入口が下方の流入口より周辺側に位置する多数の気体流通路を有

する通気回転板と前記通気回転板に取付けた 傾斜板と前記回転板の下部に設けた変風管と 前記回転板の上部に配置された原料投入口並 びに結合刺嘴霧用のスプレーガンとを備えた 装置である特許請求の範囲第2項記載の製造

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は優れた顆粒特性を有し、 医薬品や食品 等に用いられる微結晶セルロースの球形顆粒とそ の製造法に関する。

〔従来技術〕

球形顆粒は従来より医薬品や食品等の分野で製造され、使用に供せられている。殊に医薬品の分野では、薬剤含有粉体を球形顆粒とし、その複数個をもつて投与単位とし、確実な薬効発現を期待する製剤設計が行われている。また、近年薬剤の徐放持続化製剤として、球形顆粒を核とし、その表面に薬剤をコーテイングした製剤が提案され、注目されている。

かかるニーズに対応するものとしては、従来展 糖、及び熏糖トゥモロコシデンブンを組成とする 球形顆粒が一般的に用いられている。しかし、 糖は比較的活性に富み、薬剤の種類によつては薬 剤として反応して変質ないしは不純物を生成し、 また製剤加工上の強度も小さいなどの欠点がある。

このような背景から化学的に不活性で生体に安全でかつ生体に吸収されない物質を組成とし、物理的強度が大きく製剤加工が容易な球形顆粒が要望されていた。

一方、微結晶セルロースは化学的に不活性で生体に安全でかつ吸収されない物質として医薬品や食品の分野で汎用されており、球形類粒としうることも公知である。〔アピセル時報第4号第6頁(昭和39年6月30日、旭化成工業(株)発行)等〕。

数結晶セルロースの球形類粒は、従来微結晶セルロース粉末を加湿する工程、加湿された原料を押出造粒により円柱状の造粒物を作る工程、円柱状の造粒物を転動造粒法を用いて球形の造粒物に

押出造粒により得られる造粒物の水分が多い場合には、これを転動造粒方法により球形にする際に、速心力により造粒物中に含まれる水分が造粒物の表面に出て来ることがあり好ましくない。これを防止するためには、押出造粒した造粒物を予め乾燥して造粒物中に含まれている水分を減少せしめてから転動造粒を行なう必要がある。したがつて押出造粒と転動造粒の間に更に乾燥の工程を加えなければならないために一層工程数が増えることになる。

転勤造粒の場合、処理容器の容積に比較して非常に少ない量しか処理出来ないために経済的でなく、又人手を要し特に熟練した者の勘にたよつて行なわれる場合が多い。

また押出造粒により形成された造粒物に含まれる水分量が多い場合に、この造粒物を転動造粒する際に上方より熱風を吹きつけて表面に出る水分を乾燥除去しながら造粒する方法が考えられる。しかし転動造粒を行なう造粒装置は、一般には同一の装置で乾燥を行なうことは出来ないために、

する工程、球形造粒物を乾燥する工程の四つの工程からなる方法により、それぞれの装置で製造されていた。

しかし、従来の転動造粒方法により微結晶セルロースを造粒した場合、得られる造粒物は、粒径が不揃いで粒径分布が広がつたもので、真球度(短軸の長さ/長軸の長さ)が小さく形状が不揃いで、粒子表面が平滑でなく、密度の低い軽質のものである。従つて、従来の微結晶セルロース球形顆粒は、前配用途に適用する顆粒特性としては不満足であり、製剤工程上あるいは経済上の問題点があった。

また、従来の製造法は前記四つの工程を夫々別別の装置により行なう必要があり、多くの装置を必要とする上に連続した作業として行ない得ないために作業時間を多く要し、高価なものとならざるを得ないなどの欠点があつた。

更に押出造粒にて得られる円柱状の造粒物と、 これをもとにして転動造粒により得られる球形造 粒物とで水分量が異なる場合がある。そのため、

十分な乾燥による水分除去効果は得られない。

従来の転動造粒装置は、単に回転板を回転させる方式のもので、前述のように乾燥工程は一般に別の装置で行なわれているが、これを同一装置で行なう場合は回転板上方よりエアーを送るか、下方より送る場合には造粒室と回転板の間の空隙を通して行なうもので粒子表面に出て来る水分を蒸発させるには不十分である。そのために粗大粒子が発生する等均一な粒子が出来ない。

[発明の目的]

本発明は見かけ密度 0.6 5 9/mt以上、真球度 0.8 以上で、表面平滑、 級密、 重質でかつ真球に近い 優れた顆粒特性を有する微結晶セルロースの球形 顆粒を提供することを目的とする。

また、本発明は通気機構を有する通気回転板を備えた造粒装置の通気回転板の上部より微結晶セルロース粉体を投入し、通気回転板の下部より気体を供給し、通気回転板を周速1.5~1.5 m/sccで回転し、湿潤粒体の湿潤率として4.0~6.5 %となる量の結合剤を供給して若しくは供給しながら

転助流動造粒し、次いで乾燥することによつて前記の優れた顆粒特性を有し粒径、粒形の揃つた微 結晶セルロースを直接製造する方法を提供することを目的とする。

本発明における微結晶セルロースの球形顆粒は、

微結晶セルロース単体を組成とするもののみでな

ングリコール、ポリピニルピロリドン (P. V. P)、

て自動的に行う。

粒径を決定する主たる要因は通気転動に入る前 の湿潤材料の湿潤率である。湿潤率は〔含有水分 重量/(乾燥原料粉体重量+含有水分重量)〕× 100(%)で表わされる。本発明においては通気 転動に入る前の虚潤材料の湿潤率として40~65 %となるように、主として結合剤の供給量で制御 されるが、粉体流動化の通気による乾燥条件顆粒 特性等を考慮して制御条件を選択する。湿潤率が 40%より下では粒径が150 4以下で粉体と余 り変らず65%より上では豆粒大以上になり、前 記用途に適さない。結合剤は通常硫動状態にある **微結晶セルロース粉体に噴霧して供給される。従** つて、結合剤の総供給量は、湿潤材料として湿潤 率40~65%となるようにするためには流動化 通気の乾燥条件によつて変動するが、通常微結晶 セルロース粉体重畳の75~200(W/w)%が適 当である。

流動化は、通気回転板の下部より通気回転板の 通気機構を通して造粒室に気体を供給することに ポリビニルアルコール(PVA)、ヒドロキシブ ロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシブロピ ルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロ ース(MC)、エチルセルロース(EC)、メタ クリル酸/メタクリル酸エステル共重合体(オイ ドラギット)、アルファ化デンブン、デキストリ ンポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エ ステル、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポ リオキシル40等を溶解又は分散させた液等が用 いられる。

本発明の微結晶セルロースの球形顆粒はは、通気機構を有する通気回転板を備えた結合剤供給、通気転動、乾燥の各工程のすべてを行いうる装置を用いて、特に通気回転板の回転速度、通気回転板の通気機構を通して供給される気体の温度と供給量、結合剤の供給量を制御することによつて製造される。

これらの制御は結合剤供給、通気転動、乾燥の 種々の条件を変えることによつて粒径、粒形、顆 粒特性を制御するもので、コンピュータ等によつ

粒径分布を決定する主たる要因は前記湿潤率と 通気転動の乾燥条件、転動条件である。また、粒 形及び表面平滑、緻密重質、真球度など顆粒特性 は、主として通気転動の転動条件によつて、通気 によっ。通気転動は、通気回転板を回転し、通気回 転板の下方より通気回転板の通気機構を通して通 気回転板の上方に気体好ましくは温風を供給する ことによつて行われ、通気回転板の回転と容器器 壁とにより生する転動作用により湿潤材料の球形 化を図り、その際球形顆粒表面に浸出する湿分を 通気により除去しようとするものである。

転動は主として通気回転板の周速を制御して行う。転動プロセスにおける通気回転板の周速は1.5~15 m/socの範囲内の一定の値に設定し、制御する。周速が 1.5 m/socより下及び 1.5 m/socより上では、粒径の分布が悪くなり、真球度などの顆粒特性も落ち、目的とする球形顆粒を得ることができない。

気体の供給量は球形顆粒の粒径分布、顆粒特性、原料の種類、供給量や湿潤材料の湿潤率などを考慮して適宜設定される。温度制御は空気流を0~90℃、好ましくは40~75℃の範囲内の一定の温度に設定して行う。

乾燥は、通風、あるいは熱風乾燥で行うのが好ましく、前記通気機構を有する通気回転板を備えた造粒装置であれば、同一機器で実施でき有利である。温度は常温乃至45℃好ましくは50~90

よい)通気回転板の上方に湿度制御した気体を供給できる構造を有するものであれば、特に限定はない。 就中、本発明の目的達成の上で後述する装置が最適である。

〔寒施例〕

本発明の微結晶セルロースの球形顆粒を製造する実施例を示す。

まず次に示す実施例において使用した造粒装置の主な構造について説明する。

での範囲内の一定温度に設定し、制御する』 乾燥 時乾燥効率を考慮して通気回転板を回転して行う こともできる。

従つて、本発明に用いる装置は、スリット、多数の小孔、又は一部あるいは全部が網状になつている等の通気機構を有し、造粒室内底部で高速回転が可能な通気回転板を備え、この通気回転板の下方より通気機構を通して(あるいは更に回転板 周録部と器壁との間隙が通気機構となつていても

ルター、 1 2 は原料投入口、 1 3 は造粒物排出口である。

このような造粒装置にて敬結晶セルロース粒体を製造する場合、原料投入口12より原料の敬結晶セルロースを投入し、スプレーガン10より所定量の結合剤を噴霧し、所定回転数にて回転板↓

を回転せしめ、送風管9より所定温度の気体を所 定量供給することによつて行なわれる。これによ つて敬結晶セルロースの原料にスプレーガン1.0 よりの結合剤が噴霧されることにより所定の脳度 が加えられ回転板4の回転により転動作用が加え られる。更に送風管9よりの気体は、回転板4の 下から回転板 4 の気体流通路を通つて回転板 4 の 上に通り抜ける。ここで回転板4の回転による遠 心力も加わつて気体は中心より周辺へ向かいなが ら上昇して行く。

このような作用によつて回転板 4 上の微結晶セ ルロースは、適度な虚気を与えられると共に回転 板4の回転および回転板4の流通路を通り抜けて 流れる気体とによつて中心より周辺へ移動しなが ら上昇してから中心方向へ向けて落下しながらし かも全体として回転する旋回流をなして移動する ことになる。したがつてこの旋回流にのつて移動 する原料は自転,公転をしその転動作用によつて 造粒される。しかも気体(転動時は好ましくは熱 風)が、前記のような流れとなつて移動するので

このようにして形成した微結晶セルロース粒子 の粒径分布は下記の通りである。

> 12~24 メッシュ 2. 2 % 2 4 ~ 4 8 メッシュ 9 7.1 %

> 0.6 % 48メツシユ通過

0.78 9/ml 見かけ密度

0.96 真球度

290 安息角

実施例2

実施例1と同じ造粒装置で同じ造粒条件で造粒 時間を70分にし、つまり水の全供給量を更に減 少せしめた結果、微結晶セルロース粒子の粒径分 布は下記の通りになつた。

> 12~32 メッシュ 1.8 % 9 1. 6 % 3 2 ~ 6 0 メッシュ

> 7.1 % 60メツシュ通過

0.7 6 F/ml 見かけ密度

真 球 度 0.97

3 0° 安息角

寒瓶例3

原料が旋回流となつて移動するのを促進すると共 に適度の乾燥作用を加えることになり、原料粉末 の表面のぬれによつて原料の粉粒体が互に付着し て不定形の塊を形成することなく真球状の粒体が 形成されていく。更に回転板4上に設けた造粒作 用増強用の傾斜板8によつて、造粒室の容積に比 較して多量の原料を投入しても造粒が可能である。 以下上記の造粒装置を用いて行なつた結晶セル

ロース粒子の製造方法の実施例を示す。

実施例1

直径500 ***の通気回転板を有する第1図乃至 第3回に示す構造の装置に、微結晶セルロース原 料10 Mを投入し、通気回避板を250 R.P.M.で 回転させ、通気回転板の下部より50℃~60℃ の空気を3~8 一 造粒室内に供給し、結合剤と して水を 0.2 4/⇒ 噴霧して 7 5 分間造粒した。 そ の後水の噴霧を停止し造粒室内へ供給する熱風の 温度を徐々に上昇せしめて80℃まで高め、一方 通気回転板の回転数を徐々に下げて50 R.P.M.に し80分間乾燥して微結晶セルロース粒子を得たo

実施例1と同じ造粒装置を用い、 微結晶セルロ - ス 9. 5 K 、 オイドラギット L 3 0 D (ロームア ンドハース社製でオイドラギットは登録商標) 1.67 Kpを投入し、通気回転板を250 R.P.Mで 回転させ通気回転板の下部より35℃の空気を3 ~ 8 水 造 粒 室 内 に 供 給 し 、 水 を 0.2 4/ で 6 7 分間噴霧し、その後噴霧を停止して40℃の空気 を3~8 ㎡/⇒ 造粒室内に供給し、30分間転動し、 次いで熱風の温度を徐々に上昇せしめて80℃ま で髙め、一方通気回転板の回転数を徐々に下げて 150 R.P.Mにし、90分間乾燥して微結晶セル ロース球形顆粒を得た。

> 粒度分布 12~16メツシュ 2 %

> > 16~32メッシュ 97%

3 2 メツシユ通過 1 %

見かけ密度 0. 7 8 8/ml

真球废 0.96

2 8° 安息角

実施例4

微結晶セルロース 6 Kg、乳糖 6 Kg、水の総供給

量14.2 kg結合剤供給ブロセス、転動プロセスに おける空気流の温度70℃、結合剤の供給方法を 間歇噴霧とし、転動プロセス時の通気回転板の回。 転数を 3 0 0 R. P. M. 乾燥時の空気流の温度 9 0 ℃ で乾燥時間60分とした他は実施例3とほぼ同様 にして微結晶セルロース球形顆粒を得た。

粒度分布 20~24メッシュ 2 % 2 4 ~ 4 2 メッシュ 9 1 %

> 4 2 メツシュ通過 7 %

見かけ密度

0. 7 6 9/ml

真球磨

0.90

安息角

3 3 0

実施例5

敬結晶セルロース 8 Kg、蔗糖(粉糖) 4 Kg、水 総供給量12日とした他は実施例4とほぼ同様に

して被結晶セルロース球形顆粒を得た。

粒度分布 20~24メツシュ 3 %

2 4 ~ 4 2 メッシュ 9 2 %

42メツシュ通過

5 %

見かけ密度

0.779/ml

又傾斜板28として開口27を覆うようにして回 転板の回転方向と逆方向に向け上昇するものでそ の端部28aに多数の小孔29を設けたものであ る。との通気回転板を用いた場合、送気管よりの 空気は開口27を通り傾斜板28の小孔29より 造粒物中に供給されることになる。

〔発明の効果〕

本発明によつて提供される微結晶セルロースの 球形顆粒は、以上の実施例から明らかなように表 面平滑で緻密重質な構造を有しほぼ真球に近いも のである。すなわち、本発明の球形顆粒は見かけ 密度が 0.65 9/ml以上好ましくは 0.7 9/ml以上、 真球度が 0.8 以上好ましくは 0.9 0 以上の顆粒特 性を有する。

このような顆粒特性をもつ微結晶セルロースの 球形顆粒は従来得られなかつたものであり、以下 に示す製剤上経済上の多くの利点をもたらす。

(1) 表面平滑さは、球形顆粒に自由流動性を与 えると共に、球形顆粒に薬物あるいはコーティ ング液をコーテイングする場合のコーテイング 真球度

0.95

安息角 3 1°

上記の実施例では、結合剤として水を用いたが 前記のような他の結合剤を用いてもよい。更に結 合剤としてコーテイング液を噴霧することによつ ても造粒が可能である。

実施例において用いた造粒装置は、第2図に示 すような傾斜板を設けた回転板を備えたものであ るが、傾斜板を設けない回転板を備えた造粒装置 でも微結晶セルロースの造粒を行なうことが出来 る。又第5図や第6図,第7図に示す構造の回転 板を有する造粒装置でもよい。

これらの回転板のうち第5回に示すものは、造 粒促進用の傾斜板25が、図示するように中央か ら周辺に向けて斜め上方へ延びる形状のものであ

また第6回,第7回に示す回転板26は、第2 図,第3図に示す回転板のような流出口24bが 流入口24 a より外側に位置する気体流通路24 を設けず単に開口21を有する構造のものである。

のむらをなくし、コーティング粒子の歩留りを 高める。従つて、製剤化の取扱いの容易さ、製 剤化上の経済性を大巾に改善する。

- (2) 緻密かつ重質であることは、球形顆粒の物 理的強度を高めると共に、かさ高さをなくし、 製剤上の取扱いを容易にし、加工時輸送時など の衝撃に対する安定性を高める。
- (3) 真球度が大きいことは、表面平滑さと同様、 自由流動性、コーテイングの経済性を改善し、 かつ製品美観を良好にする。

又微結晶セルロースは不活性であるので、結晶 セルロース単体のみでなく他のものを混合した原 料を用いて前述のような真球度の高い平滑で硬質 な造粒物を得ることが可能である。また膨潤性が、 大であるのでこれを楽剤用に用いた場合、薬剤に て要望される持効性、徐放性等のすぐれた薬剤の 製剤が可能であつて、使用にあたつて均一に溶出 するので所望の薬効が得られることになる。

また、本発明の製造法によれば上記の実験デー ターより明らかなように粒度分布も、粒径の狭い 範囲に極めて多くの粒子が集つており、つまり目的とする粒径のものがほとんどばらつきなしに得られることが明らかである。更に結合剤の供給量(供給時間)のコントロールによつて目的とする粒径の粒子を得ることが出来る。即ち、結合剤の供給時間が短い場合には粒径の小さい粒子が得られる。

記回転板に設けられている傾斜板の第2図において矢印N方向よりみた端面図、第5図および第6図は夫々他の回転板を示す図、第7図は第6図におけるVI-VI線断面図である。

1 … 造粒室、 4 … 回転板、 8 … 傾斜板、 9 … 送風管、 1 0 … スプレーガン。

> 出願人 不二パウダル株式会社 代理人 向 寛 二

とになる。したがつて従来原料粉末より直接造粒することの出来なかつた数結晶セルロースを直接しかも表面が平滑で真球度の高い硬質の数結晶セルロース球形顆粒となし得、更に要望する粒径のものが得られる。

又処理容器(造粒室)の容積に応じた十分な処理量の造粒が可能であり、しかも同一の装置ですべての工程を連続して行ない得るので、 微結晶セルロース原料を投入してから最終造粒製品の形成まで連続した一工程で処理出来る。 又コンピューターによる自動制御により所望のものが正確に得られる。 更に結合剤の分散性が極めて良いため均一な粒子が得られる。

さらに、得られた球形顆粒を更にコーテイング する場合、同一装置で行うことができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の造粒方法により造粒の際に使用される造粒装置の一例を示す断面図、第2図, 第3図は前配造粒装置で用いられている通気回配の一部分を示す断面図および平面図、第4図は前









